

PROTOCOLE DE RECHERCHE

Comprendre les choix des patients dans le traitement antiviral de l'hépatite B

CHOICE-HBV

Version française

Version 2.2

01/04/2025

Investigateurs

Investigateurs principaux

Madeleine Casper (Institut Pasteur)

Yusuke Shimakawa (Institut Pasteur)

Investigateurs méthodologiques

Judith Mueller (Institut Pasteur/EHESP)

Jonathan Sicsic (Université Paris Cité)

Investigateurs cliniques en France

Marc Bourlière (Hôpital Saint Joseph)

Investigateurs cliniques au Royaume-Uni

Maud Lemoine (Imperial College)

Investigateurs cliniques en Gambie

Gibril Ndow (MRC Unit The Gambia at LSHTM)

Investigateurs cliniques au Japon

Yasuhito Tanaka (Kumamoto University)

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) demeure un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En 2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait qu'environ 254 millions de personnes vivaient avec une hépatite B chronique (VHB chronique), avec 1,2 million de nouvelles infections et 1,1 million de décès signalés chaque année.¹ Afin d'éliminer l'hépatite virale en tant que menace majeure pour la santé publique d'ici 2030, l'OMS a fixé des objectifs ambitieux : une réduction de 90 % des nouvelles infections et une diminution de 65 % des décès liés au VHB par rapport à 2015.² Les principales interventions pour atteindre ces objectifs incluent l'intensification du dépistage du VHB, le classement clinique de la maladie hépatique et l'administration en temps opportun d'un traitement antiviral aux personnes éligibles.

Étant donné que les complications hépatiques ne touchent qu'une partie des individus atteints de VHB chronique et que le traitement antiviral actuel est généralement à vie, un consensus large s'est formé autour de la nécessité de prioriser le traitement pour les personnes à haut risque de progression de la maladie.³ En 2015, l'OMS a publié ses premières lignes directrices pour la prise en charge du VHB chronique,⁴ recommandant un traitement antiviral pour deux groupes prioritaires : i) les individus atteints de cirrhose selon des critères cliniques ou un score APRI (Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) supérieur à 2,0 ; et ii) les individus sans cirrhose, mais présentant une charge virale du VHB supérieure à 20 000 UI/mL et des niveaux d'alanine aminotransférase (ALAT) élevés de façon persistante. En 2024, l'OMS a mis à jour ces recommandations en élargissant considérablement les critères d'éligibilité au traitement.⁵ Désormais, le traitement est recommandé chez les individus : i) présentant une fibrose significative ou une cirrhose, selon des critères cliniques ou un score APRI > 0,5 ; ii) ayant des niveaux d'ALAT anormaux et une charge virale du VHB supérieure à 2 000 UI/mL ; ou iii) présentant des coinfections ou des comorbidités.⁵

L'élargissement des critères d'éligibilité au traitement du VHB chronique pourrait considérablement réduire la charge mondiale de la maladie, mais il soulève également des questions essentielles. Des revues systématiques commandées par l'OMS mettent

en évidence que les individus ayant une charge virale initiale du VHB plus élevée ou des niveaux élevés d'ALAT courent un plus grand risque de développer des complications graves, telles que le cancer du foie et la cirrhose.⁵ Ces individus bénéficient davantage du traitement antiviral, avec une réduction relative plus importante du risque de progression de la maladie, par rapport à ceux ayant une charge virale plus faible ou des niveaux d'ALT normaux.⁶ L'extension du traitement à des patients présentant une charge virale plus faible ou des niveaux d'ALAT normaux entraînerait la prise en charge d'un plus grand nombre de patients avec un risque minimal de complications liées au VHB et une probabilité réduite d'un bénéfice clinique significatif. Cela soulève la question de l'équilibre entre les bénéfices et les risques. Bien que rares, les thérapies antivirales à long terme peuvent entraîner des effets indésirables graves, tels qu'une insuffisance rénale ou une déminéralisation osseuse.⁷⁻¹⁰ De plus, le coût financier d'un traitement à vie est considérable pour les patients et les systèmes de santé, en particulier dans les pays à ressources limitées. Une analyse économique réalisée en Gambie suggère qu'une stratégie de traitement universelle pour le VHB chronique ne serait probablement pas rentable dans de tels contextes.¹¹

Les progrès émergents dans la recherche sur l'hépatite B visant à atteindre une guérison fonctionnelle pourraient redéfinir les compromis associés à l'élargissement des critères d'éligibilité au traitement. Actuellement, d'importants efforts sont déployés pour développer et évaluer des stratégies visant une guérison fonctionnelle, notamment de nouveaux agents antiviraux et immunomodulateurs.¹²⁻¹⁴ Ces stratégies se trouvent à différents stades de développement, allant de la recherche préclinique aux essais cliniques de phase III.¹² Si elles s'avèrent efficaces, ces innovations pourraient transformer la prise en charge du VHB chronique en réduisant la durée du traitement et en simplifiant les protocoles, conduisant ainsi à une thérapie de durée finie. Cela permettrait non seulement de réduire les défis posés par les traitements à vie, mais aussi les risques de toxicités iatrogènes à long terme telles que l'insuffisance rénale et la déminéralisation osseuse. Par ailleurs, des options thérapeutiques plus courtes et plus efficaces pourraient alléger le fardeau financier lié à l'élargissement des critères d'éligibilité ; leur impact dépendra du coût de ces nouveaux traitements. Étant souvent

coûteux au moment de leur mise sur le marché, l'accessibilité des nouveaux traitements pose des défis, non seulement dans les pays à faibles ressources, mais aussi au sein des systèmes d'assurance maladie nationaux, tels que le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni, l'Assurance Maladie en France ou le National Health Insurance (NHI) au Japon.

Afin d'optimiser les critères d'éligibilité au traitement, il est essentiel de comprendre comment les personnes vivant avec un VHB chronique perçoivent les compromis entre l'élargissement et la restriction des critères d'éligibilité au traitement. Notre objectif est de mener une enquête en ligne sous forme d'expérience de choix discret pour recueillir leurs préférences et facteurs de décision concernant le traitement antiviral. Plus précisément, nous cherchons à explorer les préférences selon plusieurs attributs clés : le bénéfice clinique du traitement antiviral, la durée du traitement, le schéma thérapeutique (voie et fréquence d'administration), le risque d'effets indésirables graves et le coût restant à la charge du patient. En capturant ces perspectives, cette étude fournira des informations précieuses sur les facteurs influençant la décision des personnes non traitées d'initier un traitement, contribuant ainsi à des stratégies de traitement du VHB plus centrées sur le patient et plus efficaces.

Objectif

Afin d'identifier les préférences des personnes vivant avec un VHB chronique dans plusieurs pays (notamment en France, en Angleterre, au Japon et en Gambie), nous utiliserons une expérience de choix discret pour examiner les attributs clés suivants : le bénéfice clinique du traitement antiviral, la durée du traitement, le schéma thérapeutique (voie et fréquence d'administration), le risque d'effets indésirables graves et le coût restant à la charge du patient.

Méthodes

Conception de l'étude

Une enquête transversale en ligne menée auprès de personnes vivant avec un VHB chronique dans plusieurs pays (notamment France, Angleterre, Japon, Gambie).

Participants

Les participants seront recrutés par une méthode d'échantillonnage boule de neige via des médecins impliqués dans la prise en charge de l'hépatites et des associations de patients. Nous exploiterons les réseaux de l'Association Française des Experts du Foie (AFEF) et de la British Association for Allied Health Professionals in Liver (BASL), respectivement en France et au Royaume-Uni, qui nous permettrons de disséminer le questionnaire dans les cabinets privés et services d'hépatologie. L'accès à l'enquête sera fourni via un QR code affiché dans les salles de consultation spécialisées ou un lien partagé par les associations de patients par e-mail.

Critères d'éligibilité :

- Être âgé d'au moins 18 ans
- Avoir un diagnostic confirmé de VHB chronique

Questionnaire

Les participants accéderont à l'enquête en ligne via un QR code ou un lien redirigeant vers la plateforme REDCap. L'expérience de choix discret (DCE) présentera huit scénarios cliniques fictifs, chacun comprenant une combinaison unique et aléatoire des quatre attributs. Pour chaque scénario, les participants devront indiquer s'ils choisiraient d'initier le traitement proposé dans le contexte présenté. De plus, ils évalueront la certitude de leur décision sur une échelle de 0 (pas du tout certain) à 10 (parfaitement certain). La durée moyenne du questionnaire est de dix minutes.

Nous attendons environ 500 réponses dans chaque pays.¹⁵

Attributs et niveaux

1. Bénéfice clinique du traitement antiviral

Le bénéfice clinique du traitement antiviral sera évalué par le risque à 20 ans de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) avec et sans traitement.

L'objectif principal du traitement antiviral contre l'hépatite B chronique (VHB chronique) est d'améliorer la survie en prévenant la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC⁴.

Parmi ces principaux critères cliniques, cette étude se concentrera sur le CHC. Le risque de développer un CHC varie en fonction des paramètres cliniques de base, tels que le niveau d'ADN du VHB, le taux d'ALT et le stade de fibrose hépatique. Nous avons utilisé des estimations issues de méta-analyses commanditées par l'OMS pour stratifier à la fois le risque de CHC en l'absence de traitement et l'efficacité du traitement antiviral pour le prévenir. En fonction du niveau initial d'ADN du VHB, les risques ont été définis comme suit :

- **Faible** : < 2 000 UI/mL
- **Intermédiaire** : 2 000 – 19 999 UI/mL
- **Élevé** : ≥ 20 000 UI/mL

À partir de ces estimations, nous avons calculé le risque à 20 ans de développer un CHC avec et sans traitement antiviral :

- **3,5 %** sans traitement vs. **2,5 %** avec traitement ;
- **6,0 %** sans traitement vs. **2,7 %** avec traitement ;
- **15,8 %** sans traitement vs. **2,7 %** avec traitement.

2. Schéma thérapeutique et durée de traitement

Cette étude prendra en compte les thérapies antivirales actuelles recommandées pour le VHB chronique, y compris les analogues nucléos(t)idiques (NUCs) comme l'entécavir (ETV), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF), ainsi que l'interféron alpha pégylé (PEG-IFN)⁴. Les NUCs ne permettent généralement pas une éradication complète du virus, nécessitant un traitement à vie pour maintenir la suppression virale. En revanche, le PEG-IFN peut induire une clairance de l'AgHBs, avec une durée de traitement recommandée de 48 semaines (1 an).

Étant donné que les thérapies futures pourraient permettre des durées de traitement limitées, cette étude considérera deux niveaux de durée de traitement :

- Durée indéfinie pouvant durer toute la vie (reflétant les traitements antiviraux actuels)
- Durée finie d'un an (représentant de potentielles futures options thérapeutiques).

Les NUCs se prennent par voie orale sous forme d'un comprimé quotidien. En revanche, le PEG-IFN s'administre par injection sous-cutanée une fois par semaine. Certaines études suggèrent qu'une combinaison de NUCs et de PEG-IFN pourrait améliorer les résultats du traitement. De plus, de nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement pourraient introduire différentes modalités et fréquences d'administration.

Afin d'éviter des combinaisons irréalistes (par ex. une injection par semaine à l'hôpital pendant au moins 30 ans), les combinaisons suivantes seront proposées dans le questionnaire :

- **Un comprimé oral par jour, pendant une durée indéfinie (pouvant durer toute la vie) ;**
- **Un comprimé oral par jour, pendant 1 an ;**
- **Une auto-injection par semaine, pendant 1 an ;**
- **Une auto-injection par semaine, plus un comprimé oral par jour, pendant 1 an ;**
- **Une injection par semaine à l'hôpital, pendant 1 an ;**
- **Une injection par semaine à l'hôpital, plus un comprimé oral par jour, pendant 1 an.**

3. Fréquence des effets indésirables graves

Les NUCs ont généralement un profil de sécurité favorable, mais, bien que rares, des effets indésirables graves peuvent survenir. Le TDF a été associé à des fractures osseuses et une insuffisance rénale chez les patients coinfectés avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).^{9,10} Cependant, le taux d'arrêt de traitement en lien avec un effet indésirable est très faible pour l'ENT et le TDF, respectivement 0,6% et 1,3%. Le PEG-IFN comporte un risque élevé de complications psychiatriques sévères, notamment dépression, tentatives de suicide, comportements agressifs et épisodes maniaques.⁴ Pour les nouvelles thérapies, les problèmes de sécurité et de tolérance ont souvent conduit à l'arrêt du développement.

Afin d'évaluer la sécurité des traitements dans cette étude, nous classerons le risque d'événements indésirables graves selon leur fréquence d'apparition :

- **Rare (1 risque sur 1 000 de présenter un effet secondaire grave) ;**
- **Fréquent (1 risque sur 20 de présenter un effet secondaire grave).**

4. Coût du traitement à la charge du patient

Dans la plupart des pays européens, le coût du traitement à la charge du patient est nul (ex : en France, l'hépatite B chronique est classée comme affection de longue durée (ALD), ce qui signifie que tous les frais liés à la maladie sont entièrement couverts par la Sécurité sociale) ou faible (ex : au Royaume-Uni, une participation inférieure à dix livres est demandée pour chaque médicament).

Afin de mesurer si le coût à la charge du patient pourrait influencer les choix des participants concernant le traitement, cette étude évaluera trois niveaux de coût restant à la charge du patient :

- **Le coût du traitement est entièrement couvert — vous n'avez rien à payer de votre poche ;**
- **Le coût du traitement est partiellement couvert — vous payez une partie du coût de votre poche ;**
- **Le coût du traitement n'est pas couvert — vous payez l'intégralité du coût de votre poche.**

Pour les scénarios où une participation financière partielle ou totale est incluse, nous demanderons aux participants d'indiquer le montant maximum qu'ils seraient prêts à payer de leur poche pour le traitement.

Les niveaux de chaque attribut sont tels que :

Attribut	Définition	Niveaux	Hypothèse
Bénéfice clinique du traitement antiviral	Risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) pendant 20 ans avec le traitement comparé au même risque sans traitement	3.5% risque sans traitement vs. 2.5% risque avec traitement	$p > 0,05$
		6.0% risque sans traitement vs. 2.7% risque avec traitement	$p < 0,05$
		15.8% risque sans traitement vs. 2.7% risque avec traitement	$p < 0,05$
Schéma thérapeutique et durée de traitement	Fréquence et voie d'administration et durée totale de traitement	Un comprimé oral par jour, pendant une durée indéfinie (pouvant durer toute la vie)	$p > 0,05$
		Un comprimé oral par jour, pendant 1 an	$p < 0,05$
		Une auto-injection par semaine, pendant 1 an	$p < 0,05$
		Une auto-injection par semaine, plus un comprimé oral par jour, pendant 1 an	$p < 0,05$
		Une injection par semaine à l'hôpital, pendant 1 an	$p < 0,05$
		Une injection par semaine à l'hôpital, plus un comprimé oral par jour, pendant 1 an	$p < 0,05$
Fréquence des effets indésirables graves		Rare (1 risque sur 1 000 de présenter un effet indésirable grave)	$p > 0,05$
		Fréquent (1 risque sur 20 de présenter un effet indésirable grave)	$p < 0,05$
Coût du traitement à la charge du patient		Le coût du traitement est entièrement couvert - vous n'avez rien à payer	$p < 0,05$
		Le coût du traitement est partiellement couvert - vous payez une partie du coût de votre poche	$p < 0,05$
		Le coût du traitement n'est pas couvert - vous payez l'intégralité du coût de votre poche	$p < 0,05$

Outils

STATA® sera utilisé pour la conception de l'étude et la sélection des combinaisons aléatoires d'attributs. L'enquête sera menée via REDCap®, et les résultats seront analysés à l'aide des logiciels statistiques STATA® ou R®.

Confidentialité des données

Cette étude ne collectera aucune information permettant l'identification des personnes y participant. Le questionnaire ne demandera que des données générales et non identifiantes, et les participants seront explicitement rappelés de ne pas fournir

d'informations personnelles. Si des réponses contiennent accidentellement des données personnelles, elles seront immédiatement supprimées dès leur détection. Afin de garantir une anonymisation complète des données, le système ne suivra ni les adresses IP des participants ni aucun autre détail permettant de les identifier. Toutes les données collectées seront stockées de manière sécurisée sur le serveur REDCap® hébergé à l'Institut Pasteur. Tous les collaborateurs auront accès aux données des participants depuis leur pays respectif via le serveur REDCap®.

Calendrier de l'étude

	mars-25	avr-25	mai-25	juin-25	août-25	sept-25	oct-25	nov-25	déc-25
Début de l'étude									
Collecte des données									
Analyse statistique									
Rédaction									

Bibliographie

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. [Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>]
2. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.
3. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023;25;401(10381):1039-1052.
4. World Health Organization. Guidelines for prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection 2024 [Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>]
5. Web Annex C 5.1: Natural History of Chronic HBV Infection by HBV DNA and ALT Levels at Baseline: A Systematic Review and Meta-Analysis [Disponible sur : <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376343/B09014-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>]
6. Web Annex C 5.2: The Efficacy of Antiviral Therapy at Preventing Clinical Outcomes Among HBVInfected People at Different Baseline Viral Load and ALT Levels: A Systematic Review and MetaAnalysis
7. European Medicines Agency. Viread: EPAR - Product Information. 2024.
8. de Fraga RS, Van Vaisberg V, Mendes LCA, Carrilho FJ, Ono SK. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2020;55(5):496-514.
9. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW, Hsu LI, Beaubrun A, Majethia S, et al. Association of tenofovir disoproxil fumarate exposure with chronic kidney disease and osteoporotic fracture in US veterans with HIV. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1635-42.
10. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *Aids*. 2012;26(7):825-31.
11. Nguyen LBL, Lemoine M, Ndow G, Ward ZJ, Hallet TB, D'Alessandro U, Thursz M, Nayagam S, Shimakawa Y. Treat All versus targeted strategies to select HBV-

- infected people for antiviral therapy in The Gambia, west Africa: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*. 2024;12(1):e66-e78.
12. Wong GLH, Gane E, Lok ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *J Hepatol*. 2022 Jun;76(6):1249-1262.
13. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. 2023;79(5):1254-69
14. Revill PA, Chisari FV, Block JM, Zoulim F, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019; Volume 4, Issue 7, 545 – 558
15. Bridges JF, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, et al. Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health*. 2011;14(4):403-13.